

Narcolepsie avec cataplexie : narcolepsie de type 1

La forme la plus sévère de somnolence

La narcolepsie de type 1, anciennement appelée narcolepsie avec cataplexie, est une maladie rare caractérisée par deux symptômes majeurs, la somnolence diurne excessive et les cataplexies.¹ La narcolepsie est à ce jour une des affections du sommeil les plus étudiées sur le plan moléculaire avec l'implication du système hypocrétine (ou orexine) communément admise au sein de différentes espèces animales avec une mutation du gène codant le récepteur 2 de l'hypocrétine chez le chien narcoleptique et un modèle murin de la narcolepsie chez la souris *knock-out* pour le gène de la préprohypocrétine. Chez l'homme, une perte des neurones à hypocrétine a été mise en évidence dans la narcolepsie avec une absence d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien (fig. 1). L'origine de cette perte neuronale reste incertaine mais d'origine probablement auto-immune impliquant des facteurs génétiques (étroite association avec HLA-DQB1*0602) et des facteurs environnementaux comme l'exposition au vaccin Pandemrix (vaccin contre le virus grippal H1N1 avec adjuvant ASO3).

Épidémiologie : 15 000 à 25 000 personnes en France

En utilisant des méthodologies variées allant des questionnaires aux enregistrements polysomnographiques, plusieurs études ont rapporté une prévalence de la narcolepsie avec cataplexie assez similaire de 20 à 30 cas pour 100 000 personnes, soit environ 15-25 000 patients en France.² L'incidence annuelle estimée est d'environ 7 à 8 nouveaux cas par million de personnes, soit en France 300 à 400 nouveaux cas par an dont seulement un tiers sont actuellement diagnostiqués.

L'âge de début de la maladie s'étend de la première enfance à la cinquantaine, avec un pic principal vers 15 ans et un second pic vers 35 ans.³ Les femmes sont autant atteintes que les hommes. Le délai au diagnostic est encore beaucoup trop important, de près de 10 ans actuellement, par mauvaise connaissance de la maladie et une plainte inconstante et tardive des patients notamment pour les formes légères.

Accès de sommeil imprévisibles, irrépessibles et cataplexie

Le diagnostic repose sur la description et l'observation clinique quand la somnolence pluriquotidienne et les cataplexies sont typiques.

La somnolence diurne excessive, caractérisée par des accès de sommeil imprévisibles et irrépessibles, est fréquemment le premier symptôme à apparaître, le plus invalidant. Elle est le principal motif de consultation. Les accès de sommeil sont de durée variable selon les circonstances mais souvent de courte durée, associés à une activité onirique. Ils se répètent plusieurs fois par jour, et sont souvent restaurateurs d'un niveau d'éveil normal. Des comportements automatiques sont fréquemment observés alors que le sujet s'endort.

La cataplexie est le signe le plus spécifique de la maladie.⁴ Ce symptôme est très hétérogène dans sa présentation clinique, dans son intensité et sa fréquence, mais il est quasi pathognomonique de cette affection. Elle consiste en un brusque relâchement du tonus musculaire survenant en pleine conscience, sous l'influence d'une émotion, le plus souvent agréable (rire, surprise), plus rarement désagréable (colère).⁵ La cataplexie est toujours brève, quelques secondes le plus souvent, et sa fréquence extrêmement variable, de plusieurs épisodes par jour à quelques-uns dans la vie entière. Les cataplexies peuvent être généralisées, entraînant l'affaissement du sujet, ou plus souvent partielles, n'affectant que les muscles du cou, du visage, des membres avec un lâcher d'objet ou un déverrouillage des genoux. On note une abolition des réflexes ostéo-tendineux et du réflexe de Hoffman pendant la cataplexie. Les cataplexies chez l'enfant sont souvent plus sévères, associant des phénomènes moteurs aussi bien positifs que négatifs avec souvent un faciès cataplectique, et survenant parfois spontanément sans déclenchement émotionnel.⁶ La présence de ce symptôme ne peut être retenue de façon formelle que s'il est directement observé à la consultation, ou documenté par le patient et ses proches par une vidéo.⁴

On trouve dans la moitié des cas d'autres symptômes : des hallucinations hypnagogiques (à l'endormissement) ou hypnopompiques (au réveil) visuelles, auditives ou kinesthésiques, et des paralysies du sommeil, ces deux symptômes étant parfois associés. Ils existent en population générale mais s'avèrent plus fréquents, plus effrayants et plus longs (jusqu'à une dizaine de minutes) chez les sujets souffrant de narcolepsie. Avec l'évolution de la maladie apparaît souvent un mauvais sommeil nocturne (fréquents éveils nocturnes, mouvements périodiques des jambes, trouble comportemental en sommeil paradoxal). Une prise de poids, notamment chez les sujets jeunes, est fréquemment observée >>>

YVES DAUVILLIERS, RÉGIS LOPEZ
Centre national de référence maladies rares (narcolepsie, hypersomnie idiopathique et syndrome de Kleine-Levin). Unité des troubles du sommeil, service de neurologie, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier. Inserm U1061, Montpellier, France.
y-dauvilliers@chu-montpellier.fr

Y. Dauvilliers déclare des liens ponctuels (activité d'expertise et conférences) avec UCB Pharma, JAZZ, Bioprojet, Flamel, NLS-pharma, et Theranexus.

Régis Lopez déclare des liens ponctuels (conférences) avec UCB Pharma, et Shire.

au début de la maladie, en l'absence de tout traitement médicamenteux.

La somnolence diurne excessive persiste toute la vie, mais semble moins sévère ou gênante avec l'âge. Les cataplexies deviennent aussi classiquement moins fréquentes tout comme les hallucinations et les paralysies du sommeil. En revanche, le mauvais sommeil de nuit s'aggrave le plus souvent.

Le retentissement de la maladie implique une baisse des performances scolaires et professionnelles, à l'origine d'un arrêt prématuré des études, de changements d'orientation, voire à une mise en invalidité. Chez les patients non traités, les accidents de voiture, domestiques ou de travail ne sont pas rares. La narcolepsie impacte fortement la qualité de vie, et se complique souvent de symptômes dépressifs.

Un diagnostic qui doit être confirmé

Polysomnographie et test itératif de latence d'endormissement

Le diagnostic de narcolepsie est clinique.⁷ Toutefois, la présence de cataplexies étant parfois difficile à mettre en évidence, il est demandé de réaliser un enregistrement polysomnographique, suivi le lendemain d'un test itératif de latence d'endormissement (TILE).

L'enregistrement du sommeil de nuit a pour but d'éliminer d'autres pathologies pouvant entraîner une somnolence excessive (trouble respiratoire du sommeil, privation chronique de sommeil...) et de s'assurer que le temps de sommeil est suffisant, d'au moins 6 heures avant à la réalisation du test itératif d'endormissement. Il peut montrer un délai d'endormissement court, avec l'apparition très rapide du sommeil paradoxal (en moins de 15 minutes) dans 40 % des cas, ce signe étant de grande valeur diagnostique. L'enregistrement peut noter une fragmentation excessive du sommeil paradoxal, avec une perte de l'atonie musculaire, une rareté des fuseaux de sommeil, une augmentation du stade 1 et du sommeil lent profond préservé en fin de nuit.

Le test itératif de latence d'endormissement comprend cinq sessions espacées de 2 heures, débutant au moins 2 heures après le lever, de 9 h à 17 h, au cours desquelles il est demandé au sujet de s'allonger et de ne pas lutter contre le sommeil. Chaque test est arrêté après 15 minutes de sommeil et après 20 minutes si le sujet ne s'est pas endormi. Un endormissement en sommeil paradoxal est défini par l'apparition du sommeil paradoxal dans les 15 minutes qui suivent l'endormissement diurne ou nocturne. Une latence d'endormissement moyenne lors de ce test de moins de 8 minutes signe une somnolence anormale, et une latence de moins de 5 minutes une somnolence sévère. Typiquement, le patient atteint de narcolepsie s'endort en un délai moyen inférieur à 8 minutes et au moins 2 fois directement en sommeil paradoxal (c'est-à-dire pour au moins deux siestes ou une sieste et un endormissement

nocturne en sommeil paradoxal). Il faut toujours s'assurer du fait que ces tests soit réalisés en l'absence de traitement psychotrope.

Mesure de l'hypocrétine-1

La mesure du taux d'hypocrétine-1 (orexine A) dans le liquide céphalo-rachidien est un test hautement spécifique (99 %) et très sensible (87-89 %) de la narcolepsie avec cataplexie. Cette mesure fait actuellement partie des critères diagnostiques de la narcolepsie de type 1 comme suit : par définition, une somnolence diurne excessive doit être présente, ainsi que soit des cataplexies typiques, une latence moyenne d'endormissement diurne de moins de 8 minutes et au moins deux endormissements en sommeil paradoxal aux tests itératifs de latence d'endormissement, soit des taux d'hypocrétine-1 bas (< 110 pg/mL) dans le liquide céphalo-rachidien.⁷

Le dosage d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien permet ainsi un diagnostic biologique formel de la narcolepsie de type 1. Il peut s'avérer nécessaire : dans les formes particulières ou atypiques sur le plan clinique ou avec des résultats discordants au test itératif d'endormissement ; pour des sujets prenant une médication de type psychotropes (anticataplectiques ou stimulants) qu'ils ne peuvent arrêter ; pour des sujets ayant une pathologie sévère et/ou complexe, de type neurologique, psychiatrique ou autre qui compromet la validité du test d'endormissement ; pour les enfants (< 8 ans) qui ne peuvent pas suivre les instructions du test d'endormissement. Ce dernier cas reste cependant théorique du fait du caractère potentiellement invasif de la ponction lombaire.

Ce dosage doit être fait dans un centre de référence, seul le centre de référence coordinateur sur la narcolepsie du CHU de Montpellier réalise cette mesure en France (fig. 2). Les valeurs d'hypocrétine-1 sont basses en dessous de 110 ng/L et normales au-dessus de 200 ng/L. Les taux bas d'hypocrétine restent spécifiques mais peu sensibles chez les patients avec narcolepsie sans cataplexie, les formes familiales ou les patients avec un typage HLA-DQB1*0602 négatif.

Typage HLA

La présence de HLA-DQB1*0602 est retrouvée chez près de 92 % des patients atteints de narcolepsie avec cataplexie quelle que soit leur origine ethnique, mais se trouve aussi dans 25 % de la population générale.⁸ Ainsi, ce test n'apporte pas d'arguments en faveur du diagnostic positif et ne fait plus partie des nouveaux critères diagnostiques de la classification internationale des troubles du sommeil.⁷ En revanche, l'absence de l'association à DQB1*0602 exige la présence de critères cliniques incontestables pour retenir le diagnostic de narcolepsie de type 1.

Physiopathologie : des facteurs génétiques et environnementaux

La cause de la narcolepsie chez l'homme est mal connue,

d'origine multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et environnementaux.

Modèles animaux de narcolepsie

La connaissance de la narcolepsie a largement bénéficié de la découverte d'un modèle animal naturel de la maladie, le chien narcoleptique, partageant avec la maladie humaine les attaques de cataplexie partielles ou complètes, l'endormissement direct en sommeil paradoxal et le sommeil fragmenté. Dans les formes familiales canines (doberman pinschers ou labrador retrievers), la narcolepsie est transmise comme un trait autosomique récessif avec une pénétrance complète ; dans d'autres races, caniches ou beagles, la maladie est de type sporadique, avec une transmission de nature polygénique et dépendant de facteurs environnementaux. Une mutation du gène codant le récepteur 2 de l'hypocrétine, un récepteur couplé à une protéine G ayant une forte affinité pour les neuropeptides hypocretines 1 et 2, a été mise en évidence chez les dobermans et les labradors. À l'inverse, aucune mutation n'était retrouvée dans les formes sporadiques canines de la narcolepsie. L'étude anatomo-pathologique de ces formes sporadiques montrait un effondrement des taux d'hypocrétine dans le cerveau, à l'inverse des formes familiales, suggérant que les narcolepsies canines, génétiques et sporadiques aient des causes différentes.

Par la suite, une délétion homozygote du gène de la préprohypocrétine (propeptide inactif qui se scinde en hypocretine 1 et 2) ou des récepteurs -1 et -2 de l'hypocrétine de la souris conduit à un phénotype de narcolepsie plus ou moins sévère, avec des périodes d'immobilité comportementale évoquant des cataplexies. Ce phénotype narcoleptique est également obtenu chez des souris transgéniques hypocretine-ataxine-3 chez lesquelles les neurones à hypocretine sont détruits (destruction par apoptose après 4 semaines de vie). Ces données démontrent l'importance du système hypocretinergique dans la physiopathologie de la narcolepsie au sein des différentes espèces animales.

Système hypocretinergique

Les hypocretines sont des peptides, découverts il y a seulement 18 ans, produits exclusivement par des neurones siégeant dans l'hypothalamus dorso-latéral et projetant de façon diffuse sur le bulbe olfactif, le cortex cérébral, le thalamus, l'hypothalamus et le tronc cérébral. Chaque hypocretine-1 et -2 dispose d'un récepteur spécifique 1 et 2 couplé aux protéines G. Le système hypocretinergique était initialement connu pour être impliqué dans la régulation du métabolisme et du comportement alimentaire, puis dans un second temps sur les systèmes de veille *via* de multiples interactions, notamment avec les systèmes noradrénergiques (*locus coeruleus*), histaminergiques (noyau tubéromammillaire), sérotoninergiques (noyau du raphé dorsal et médian), dopaminergiques (aire tegmentale ventrale et du *locus niger*) et cholinergiques (noyau

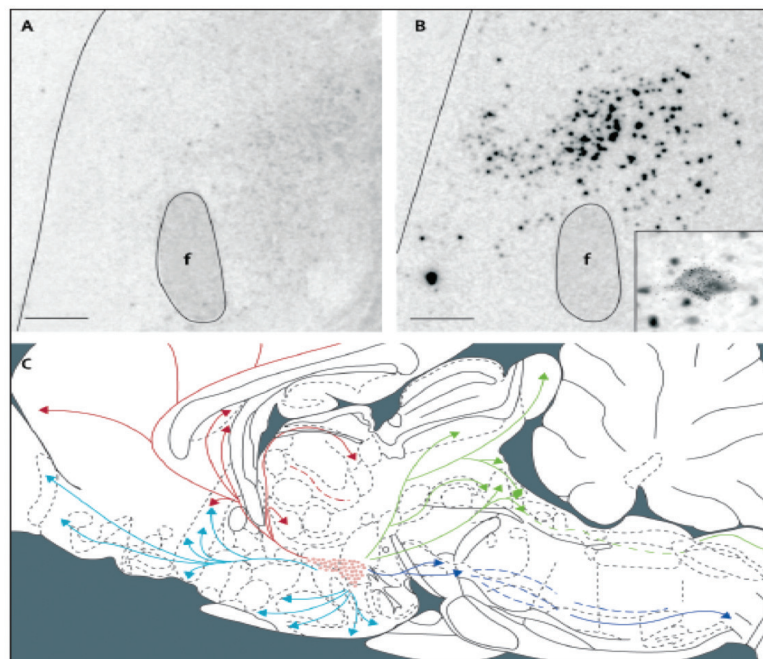


Figure 1. COUPE DE CERVEAU DE LA RÉGION PÉRIFORMICALE représentant les neurones à hypocretine chez des patients avec narcolepsie et cataplexie (A), et des sujets témoins (B). Représentation schématique (C) des neurones à hypocretine (en rose) dans le cerveau qui envoient des projections diffuses dans des structures cibles (*locus coeruleus*, noyaux du raphé...). D'après la réf. 10.

basal antérieur, *tegmentum* pédonculo-pontin et aire du *tegmentum* latéro-dorsal). L'enregistrement juxtacellulaire de neurones à hypocretine chez des rats non anesthésiés libres de leurs mouvements a permis de préciser que l'activité de décharge de ces neurones était liée au comportement de veille active (comportement de grattage, exploratoire lors de changement de cage et lors de l'apport de nourriture), à l'inverse l'activité de ces neurones était nettement diminuée en veille calme et quasi absente en sommeil lent et sommeil paradoxal.

Études humaines

Les taux d'hypocrétine sont abaissés dans le liquide céphalorachidien chez la quasi-totalité des patients souffrant de narcolepsie avec cataplexie.⁹ Parallèlement, une disparition d'au moins 90 % de l'expression de l'ARNm de la préprohypocrétine et des protéines matures des neurones hypocretinergiques a été retrouvée dans la narcolepsie avec cataplexie. Cette perte neuronale de 60 à 80 000 neurones situés dans l'hypothalamus latéro-dorsal est sélective et spécifique. Pour exemple, les neurones à hormone de mélanocortine (MCH) localisés dans la même région, et particulièrement actifs pendant le sommeil paradoxal sont indemnes dans la narcolepsie. L'origine de cette neurodégénéres- >>>

* Voir aussi :
Dauvilliers Y.
Narcolepsie
de type 1 : un lien
avec la vaccination
H1N1. Rev Prat
2016;66:à paraître.

cence reste inconnue, probablement multifactorielle, mais l'hypothèse auto-immune reste la plus probable.

Une maladie multifactorielle

Le caractère familial de la narcolepsie avec cataplexie est connu depuis fort longtemps mais reste faible, de l'ordre de 1 à 2 %, soit environ 40 fois plus élevé que dans la population générale. Plusieurs paires de jumeaux monozygotes ont été rapportées dans la littérature, avec une concordance pour le phénotype narcolepsie avec cataplexie dans seulement 25 % des cas. À ce jour, une mutation du gène codant la préprohypocrétine n'a été trouvée que chez un seul malade, atypique par son âge de début extrêmement précoce (6 mois), par la sévérité de la somnolence et des cataplexies, et l'absence d'association avec HLA-DQB1*0602.¹⁰ Plus récemment, d'autres associations avec des gènes impliqués dans l'activation de la réponse immune des lymphocytes T ont été rapportées : récepteur alpha aux lymphocytes T, cathepsine H, TCRβ, OX40L, P2RY11, DNMT1, HLA de classe I (B*5101, B*3503, B*1801 et A*1101) avec à l'inverse la découverte de l'haplotype protecteur HLA-DRB1*1301-DQB1*0603.¹¹⁻¹⁴

Plusieurs facteurs environnementaux ont été récemment mis en évidence, comme des infections streptococciques récentes ou à virus influenza et le rôle du vaccin H1N1 avec adjuvant ASO3 (Pandemrix).¹⁵ Les mécanismes pathogéniques les plus probables à ce jour reposent sur un mimétisme moléculaire entre le système hypocrétinergique et certaines protéines du virus influenza à l'origine d'une activation dysimmunitaire centrale ciblée, de la destruction des neurones à hypocrétine, et ainsi de la genèse de la narcolepsie de type 1. La mise en évidence de ces facteurs environnementaux reste un enjeu considérable*.

Principaux diagnostics différentiels

La première erreur, de loin la plus fréquente, est de conclure à l'absence de toute pathologie devant un sujet qui se plaint d'autres causes d'hyposomnolence, par méconnaissance de la maladie.

La narcolepsie de type 1 peut aussi être confondue avec d'autres causes de l'hyposomnolence.

Narcolepsie de type 2 (anciennement narcolepsie sans cataplexie)

Il s'agit d'une entité nosologique indépendante partageant les mêmes symptômes cliniques que la narcolepsie de type 1 (hormis la présence de cataplexie), avec les mêmes critères neurophysiologiques (test d'endormissement).¹⁶ Le sommeil de nuit est souvent moins fragmenté et la prise de poids moins fréquente. Il est indispensable de réaliser un enregistrement du sommeil, suivi le lendemain du test itératif d'endormissement pour retenir le diagnostic. Lorsqu'elle est réalisée, la ponction lombaire révèle des taux d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien supérieurs à 110 pg/mL. Il est impor-

tant de noter que des taux bas d'hypocrétine sont trouvés chez 10 à 20 % des patients ayant une narcolepsie sans cataplexie (ancienne nomenclature). Le diagnostic chez ces sujets doit désormais être classé en narcolepsie de type 1 selon les critères de la nouvelle classification internationale des troubles du sommeil. La présence du type HLA-DQB1*0602 est moins fréquemment trouvée chez ces patients, dans 40 % des cas seulement. La prévalence et la physiopathologie de cette affection restent mystérieuses et font l'objet d'importantes controverses. Une des difficultés consiste à éliminer les facteurs confondants facilitant l'apparition d'une somnolence diurne en sommeil paradoxal tels que le manque de sommeil, le travail posté, les troubles respiratoires du sommeil, la dépression ou le sevrage des antidépresseurs. De plus, cette hyposomnolence est parfois transitoire et peut être à l'origine de variations phénotypiques significatives. Certains patients initialement diagnostiqués avec une narcolepsie sans cataplexie peuvent, plusieurs années après, ne plus présenter de somnolence objective, avoir les critères diagnostiques d'hyposomnie idiopathique, voire développer des cataplexies.^{17, 18}

Hyposomnie idiopathique

Il s'agit d'une autre hyposomnie centrale rare, identifiée plus récemment et de physiopathologie encore imprécise.¹⁹ Bien que l'on ne dispose pas d'études épidémiologiques à ce jour, elle serait plus rare que la narcolepsie de type 1. Il n'y a jamais de cataplexie. L'ancienne version de la classification des troubles du sommeil distinguait deux formes phénotypiques, avec et sans augmentation de la durée du sommeil nocturne. La forme avec allongement du sommeil se caractérise par une somnolence diurne excessive plus ou moins permanente, le sujet se plaignant d'être rarement complètement éveillé. Le sommeil de nuit est de bonne qualité, de longue durée, avec très peu d'éveils au cours du sommeil, mais source d'un réveil particulièrement difficile marqué par une inertie du réveil prolongée. La forme sans allongement du temps de sommeil se caractérise par des accès de sommeil diurne de durée variable, parfois restaurateurs d'une vigilance normale, et un sommeil de nuit de quantité (plus de 6 heures et moins de 10 heures) et qualité normales sans ivresse au réveil, avec un continuum possible avec la narcolepsie sans cataplexie. Ces formes cliniques, qui peuvent parfois s'associer entre elles, n'ont pas de contours nosographiques clairs, et ne se distinguent pas par leur pronostic. Elles ne sont de ce fait plus distinguées dans les classifications diagnostiques actuelles. La maladie débute souvent avant l'âge de 30 ans, les femmes sont plus touchées que les hommes et les formes familiales fréquentes.

Le diagnostic de l'hyposomnie idiopathique est complexe. Il faut dans un premier temps mener un interrogatoire détaillé afin d'éliminer les facteurs confondants tels que le manque de sommeil ou la dépression qui peuvent mimer ce diagnostic. L'enregistrement du som-

meil nocturne et diurne est indispensable pour confirmer le diagnostic et éliminer les autres causes d'hyposomnolence. La polysomnographie met en évidence un sommeil de nuit efficace (temps de sommeil/temps passé au lit > 90 %), avec peu d'éveils et de micro-éveils. Le test itératif de latence d'endormissement peut montrer une latence moyenne de moins de 8 minutes, uniquement en sommeil lent (un endormissement en sommeil paradoxal au maximum sur les 5 siestes). Parfois, le test n'objective pas de latence moyenne d'endormissement courte. Dans ce cas, un second enregistrement du sommeil est réalisé sur une durée de 24 heures au minimum en continu. La mise en évidence de l'allongement du temps de sommeil (classiquement plus de 10 heures la nuit et plus de 1 heure le jour) permet de poser le diagnostic. À noter que cette hypersomnie est parfois transitoire et peut être à l'origine de variations phénotypiques fréquentes avec un certain degré de continuité entre la forme sans et avec allongement mais aussi avec la narcolepsie sans cataplexie. En effet, seule la présence d'un endormissement diurne en sommeil paradoxal peut les différencier, biomarqueur instable et pas toujours reproductible d'un enregistrement à l'autre pour un sujet donné.

Syndrome de Kleine-Levin

Il s'agit d'une entité rare, caractérisée par des épisodes rémittents d'une à plusieurs semaines comportant une hypersomnie majeure, associée à des troubles cognitifs avec confusion, déréalisation, apathie, et dans deux tiers des cas à une désinhibition alimentaire ou sexuelle.²⁰ Des troubles de l'humeur, des hallucinations et un délire peuvent aussi moins fréquemment survenir. C'est une entité exceptionnelle, avec moins de 500 cas publiés à ce jour, affectant 2 fois plus souvent les garçons que les filles, survenant souvent à l'adolescence. Les épisodes surviennent à un rythme irrégulier de 1 à 10 par an chez des sujets jeunes qui se mettent à dormir pendant 16 à 22 heures par jour avec des troubles comportementaux. Ils se terminent spontanément. Entre les épisodes, les patients sont asymptomatiques, et leur examen clinique est normal. Ce syndrome évolue généralement vers un espacement des épisodes et la rémission, mais peut parfois persister. Sa physiopathologie est encore inconnue.

Le diagnostic est principalement clinique et nécessite une bonne expérience du clinicien et l'anamnèse des proches du patient, ainsi que l'exclusion des diagnostics plus fréquents tels que l'épilepsie, les troubles de l'humeur ou les troubles psychotiques. L'imagerie cérébrale morphologique et les examens biologiques sont normaux, sauf quelques cas avec une diminution transitoire des taux d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien.²¹ Les arguments diagnostiques sont apportés par l'objectivation de l'allongement du temps de sommeil par un enregistrement continu du sommeil pendant 24 heures en tout début d'épisode, par les caractéristiques de l'électro-encéphalogramme en crise, par

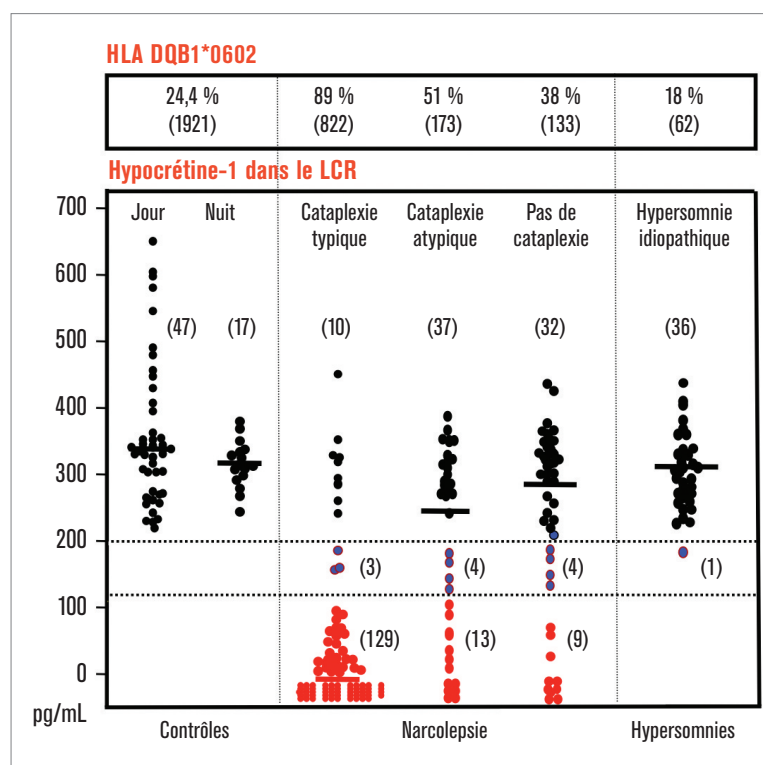


Figure 2. DOSAGE D'HYPOCRÉTINE-1 DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN ET TYPAGE HLA DQB1*06:02 chez les patients atteints de narcolepsie, d'hypersomnie idiopathique, et des sujets témoins. D'après la réf. 1

l'imagerie fonctionnelle critique et intercritique. En fonction de la répétition et de la sévérité des épisodes, un traitement préventif peut être mis en place par les centres de référence, reposant sur la prescription de lithium (hors autorisation de mise sur le marché).

Syndrome d'apnées du sommeil

Il est fréquent dans la population générale et est une cause fréquente de somnolence diurne excessive, toutefois il est exceptionnellement responsable de courtes latences d'endormissements au test itératif. Ce syndrome ne cause jamais de cataplexie et est facilement diagnostiqué avec la polygraphie ventilatoire ou la polysomnographie. Narcolepsie et syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil peuvent coexister, notamment du fait du surpoids fréquent dans la narcolepsie, pouvant ainsi retarder le diagnostic de narcolepsie sous-jacent.

Dépression

L'hypersomnolence est une plainte fréquente chez les sujets souffrant de dépression, mais reste exceptionnellement objectivée par des latences courtes au test itératif d'endormissement. En effet, les sujets sont plus clinophiles que réellement hypersomniaques en cas de dépression.



Narcolepsie symptomatique ou secondaire

Cette éventualité exceptionnelle peut se présenter avec ou sans cataplexie. Elle est souvent en rapport avec une tumeur cérébrale localisée à la partie postérieure de l'hypothalamus ou à la partie supérieure du tronc cérébral, dans des cas de sclérose en plaques, après un traumatisme crânien, lors de la maladie de Steinert ou plus rarement lors de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson. Les formes pédiatriques de narcolepsie sont parfois rencontrées lors de maladie de Niemann-Pick de type C, la maladie de Norrie, le syndrome de Prader-Willi ou le syndrome de Möbius.

Les cataplexies doivent aussi être distinguées des syncopes, de *drop attacks*, de crises épileptiques atoniques, de malaises fonctionnels. La préservation de la conscience pendant la cataplexie et les circonstances émotionnelles qui l'ont déclenchée sont des éléments diagnostiques importants. Enfin, on peut être confronté à de rares cas de pathomimie chez des sujets à la recherche de bénéfices secondaires (bénéficier d'une invalidité, se procurer des médicaments stimulants). Pour ces cas difficiles, l'objectivation de cataplexies à la consultation ou sur enregistrement vidéo ainsi que l'expertise d'un centre de référence sont indispensables.

RETENTISSEMENT MAJEUR

La narcolepsie de type 1 est une maladie neurologique chronique invalidante, rare mais insuffisamment diagnostiquée et avec un délai au diagnostic encore excessif. Elle est responsable de la forme la plus sévère de la somnolence chez l'homme. Son retentissement est souvent majeur, responsable d'une altération profonde de la qualité de vie. Le point essentiel est donc d'en connaître les symptômes et de savoir la reconnaître précocement afin de la traiter. Sa physiopathologie est mieux connue actuellement, depuis la découverte du rôle majeur de l'hypocrétine. L'impact de la carence en hypocretine sur d'autres fonctions physiologiques, qu'elles soient autonomiques (cardiovasculaire...), métaboliques (obésité notamment) et cognitives (fonctions exécutives, prise de décision, addiction...), fait l'objet d'importantes recherches actuellement. Il demeure néanmoins de nombreuses inconnues sur l'origine de la mort des neurones à hypocretine et sur l'origine des autres causes d'hyposomnie centrale. Un mécanisme auto-immun est vraisemblablement impliqué dans cette mort neuronale, avec une forte prédisposition génétique et l'impact récemment décrit de plusieurs facteurs environnementaux comme les infections à streptocoques et le vaccin contre le virus grippal H1N1 avec adjuvant ASO3 Pandemrix. 

RÉSUMÉ NARCOLEPSIE AVEC CATAPLEXIE : NARCOLEPSIE DE TYPE 1

La narcolepsie avec cataplexie ou narcolepsie de type 1 est une maladie rare (de 20 à 30 cas pour 100 000 sujets) survenant souvent dans la seconde décennie, caractérisée par des accès de sommeil irrésistibles, des cataplexies (pertes brutales du tonus musculaire à déclenchement émotionnel) ainsi que d'autres symptômes inconstants comme les hallucinations hypnagogiques, les paralysies du sommeil, un mauvais sommeil de nuit et une prise de poids. Le diagnostic est clinique mais nécessite un enregistrement polysomnographique de nuit et de jour pour confirmer le diagnostic en objectivant une latence moyenne d'endormissement de moins de 8 minutes avec au moins deux endormissements directs en sommeil paradoxal. Une association avec le typage HLA-DQB1*0602 est très fréquente (> 92 %) mais peu spécifique car présent dans 20 % de la population générale. En revanche, des taux bas ou absents d'hypocrétine-1/orexin-A dans le liquide céphalo-rachidien (taux inférieur

à 110 pg/mL) sont trouvés chez presque la totalité des patients avec cataplexies typiques survenant dans un contexte sporadique. Ce dosage fait actuellement parti des nouveaux critères diagnostiques de la narcolepsie. La physiopathologie repose sur la perte des neurones à hypocretine/orexin dans l'hypothalamus. Un mécanisme auto-immunitaire est vraisemblablement impliqué dans cette mort neuronale avec une forte prédisposition génétique et l'impact de facteurs environnementaux comme les infections à streptocoques et le vaccin contre le virus grippal H1N1 avec adjuvant ASO3 Pandemrix.

SUMMARY NARCOLEPSY WITH CATAPLEXY : TYPE 1 NARCOLEPSY

Narcolepsy with cataplexy or narcolepsy type 1 is a rare, disabling sleep disorder, with a prevalence of 20 to 30 per 100,000. Its onset peaks in the second decade. The main features are excessive daytime sleepiness and cataplexy or sudden loss of muscle tone triggered by emotional situations. Other less consistent symptoms include

hypnagogic hallucinations, sleep paralysis, disturbed nighttime sleep, and weight gain. Narcolepsy with cataplexy remains a clinical diagnosis but nighttime and daytime polysomnography (multiple sleep latency tests) are useful to document mean sleep latency below 8 min and at least two sleep-onset REM periods. HLA typing shows an association with HLA DQB1*0602 in more than 92% of cases but was not included in the new diagnostic criteria. In contrast, a low hypocretin-1/orexin-A levels (values below 110 pg/mL) in the cerebrospinal fluid was highly specific for narcolepsy with cataplexy and was included in the recent diagnostic criteria for narcolepsy. The deficiency of the hypocretin system is well-established in human narcoleptics with a reduction of cerebrospinal fluid hypocretin levels in relation with an early loss of hypocretin neurons. The cause of human narcolepsy remains unknown, however an autoimmune process is most probable acting on a highly genetic background with environmental factors such as streptococcal infections, and H1N1 ASO3-adjuvanted vaccine named Pandemrix.

RÉFÉRENCES

1. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369: 499-511.
2. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002;25:197-204.
3. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57:2029-33.
4. Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy - clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol* 2014;10:386-95.
5. Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, Donjacour CE, van Mierlo P, Lammers GJ. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* 2011;12:12-8.
6. Plazzi G, Pizza F, Palaia V, et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2011;134:3477-92.
7. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders-third edition (ICSD-3). Darien (Illinois): American Academy of Sleep Medicine, 2014.
8. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1* 0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997;20:1012-20.
9. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
10. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991-7.
11. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 2010;42:786-9.
12. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, et al. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet* 2011;43:66-71.
13. Faraco J, Lin L, Kornum BR, et al. ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy. *PLoS Genet* 2013;9:e1003270.
14. Ollila HM, Ravel JM, Han F, et al. HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy. *Am J Hum Genet* 2015;96:136-46.
15. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, et al.; Narcoflu-VF study group. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain* 2013;136:2486-96.
16. Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014;37:1035-42.
17. Trotti LM, Staab BA, Rye DB. Test-retest reliability of the multiple sleep latency test in narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Clin Sleep Med* 2013;9:789-95.
18. Andlauer O, Hyatt Moore IV, Hong SC, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2012;35:1247-55.
19. Billiard M, Sonka K. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev* 2016;29:23-33.
20. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:918-28.
21. Lopez R, Barateau L, Chenini S, Dauvilliers Y. Preliminary results on CSF biomarkers for hypothalamic dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med* 2015;16:194-6.